

DOI: 10.15690/vramn855

А.И. Чубарова^{1, 2}, И.В. Давыдова³, И.В. Виноградова⁴, Е.А. Дегтярёва^{2, 5, 6},
Е.С. Кешишян⁷, А.И. Сафина⁸, Э.В. Нестеренко⁹

¹ Детская городская клиническая больница № 13 имени Н.Ф. Филатова, Москва, Российская Федерация

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова,
Москва, Российская Федерация

³ Национальный научно-практический центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

⁴ Президентский перинатальный центр, Щелково, Российская Федерация

⁵ Детская инфекционная клиническая больница № 6, Москва, Российская Федерация

⁶ Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

⁷ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева,
Москва, Российская Федерация

⁸ Казанская государственная медицинская академия, Казань, Российская Федерация

⁹ Городской клинический перинатальный центр, Омск, Российская Федерация

Эффективность паливизумаба в снижении частоты госпитализации детей с РСВ инфекцией в группах высокого риска: проспективное наблюдательное многоцентровое исследование

282

Обоснование. Паливизумаб предназначен для профилактики тяжелых форм респираторной синцитиальной вирусной (РСВ) инфекции у детей групп высокого риска. **Цель исследования** — оценка эффективности и безопасности паливизумаба в повседневной клинической практике при применении у детей с высоким риском развития тяжелой РСВ инфекции в эпидемический сезон 2014–2015 гг. в Российской Федерации. **Методы.** Проведено проспективное наблюдательное многоцентровое когортное исследование с участием детей грудного и раннего детского возраста групп высокого риска по развитию тяжелой РСВ инфекции: дети с гестационным возрастом при рождении ≤ 35 нед; дети в возрасте ≤ 24 мес с бронхолегочной дисплазией (БЛД) или врожденным пороком сердца (ВПС), которым в рамках рутинной клинической практики была назначена иммунопрофилактика паливизумабом. Работа выполнена на базе 16 исследовательских центров, расположенных в европейской части России и Западной Сибири. **Результаты.** Всего в исследование были включены 359 (180 мальчиков и 179 девочек) детей раннего детского возраста, из них 148 (41,2%) имели БЛД, 45 (12,5%) — гемодинамически значимый ВПС, 166 (46,2%) относились к группе высокого риска тяжелого течения РСВ инфекции по причине недоношенности. Большинство детей (86,9%) получили три и более инъекции препарата. Из 359 детей, включенных в исследование, были госпитализированы по причине развития инфекции нижних дыхательных путей 11 (3,1%; 95% ДИ 1,5–5,4). Диагностический тест на РСВ был выполнен у 9 детей, РСВ инфекция подтверждена у 1 ребенка. Таким образом, частота РСВ-ассоциированной госпитализации составила 0,3% (95% ДИ 0,0–1,5). **Заключение.** Исследование продемонстрировало низкую частоту РСВ-ассоциированной госпитализации при проведении иммунопрофилактики паливизумабом. Терапия препаратом хорошо переносилась и показала благоприятный профиль риск/польза.

Ключевые слова: паливизумаб, иммунопрофилактика, респираторный синцитиальный вирус, дети грудного возраста из групп высокого риска тяжелого течения РСВ инфекции.

(Для цитирования: Чубарова А.И., Давыдова И.В., Виноградова И.В., Дегтярёва Е.А., Кешишян Е.С., Сафина А.И., Нестеренко Э.В. Эффективность паливизумаба в снижении частоты госпитализации детей с РСВ инфекцией в группах высокого риска: проспективное наблюдательное многоцентровое исследование. *Вестник РАМН.* 2017;72 (4):282–289. doi: 10.15690/vramn855)

Обоснование

Респираторный синцитиальный вирус (РСВ) является наиболее частой причиной развития инфекций нижних дыхательных путей (ИНДП) у детей раннего возраста. Приблизительно у 70% детей грудного возраста заражение РСВ происходит в первый год жизни, и практически все дети переносят данную инфекцию к 2 годам жизни хотя бы один раз [1]. РСВ инфекция у детей является причиной госпитализаций по поводу бронхолита в 50–90% случаев, по поводу пневмонии — в 5–40%, по поводу трахеобронхита — в 10–30%. Бронхиолит и пневмония, вызванные РСВ, приводят к летальному исходу в 25% случаев у ВИЧ-инфицированных детей, в 37% при пороках сердца и ~73% при легочной гипертензии [2, 3].

Оценка среднегодовых показателей смертности по причине гриппа и РСВ инфекции среди различных возрастных групп, проведенная Национальным центром статистики в области здравоохранения США (US National Center for Health Statistics, NCHS) в эпидемические сезоны 1990–1999 гг., показала, что для детей младше 1 года относительный риск (Relative risk, RR) смертности от РСВ инфекции по сравнению с гриппом составил 9,5 (95% ДИ 5,4–16,9) для летальных исходов по причине пневмонии, вызванной РСВ, и 8,1 (95% ДИ 5,4–12,2) для летальных исходов в связи с сопутствующим заболеванием органов дыхания и кровообращения [4]. Согласно данным исследования «Глобальное бремя болезней, травм и факторов риска 2010» (Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010), в 2010 г. РСВ инфекция являлась ос-

новой причиной постнеонатальной смертности (дети от 28 до 364 дней жизни) в связи с ИНДП [5]. В соответствии с результатами метаанализа глобальной заболеваемости детей младше 5 лет, в 2005 г. во всем мире было зарегистрировано приблизительно 33,8 млн случаев развития острых ИНДП, вызванных РСВ (22% всех случаев развития острой ИНДП), при этом 3,4 млн случаев развития тяжелой острой ИНДП, вызванной РСВ, требовали госпитализации [6].

Недавнее проспективное наблюдательное исследование, проведенное в центральном, северо-западном и восточном регионах Российской Федерации во время эпидемического сезона РСВ инфекции 2008/2009 г., показало, что из 519 детей в возрасте ≤ 2 лет, госпитализированных по причине ИНДП, у 38% обнаружен респираторный синцитиальный вирус [7]. Пик заболеваемости РСВ инфекцией приходился на март-апрель. Факторы риска госпитализации в связи с РСВ были схожи с таковыми, зарегистрированными в рамках других исследований, проведенных в развитых странах [8–11]. К числу детей с высоким риском развития тяжелой РСВ инфекции относились недоношенные дети грудного возраста, а также дети с заболеваниями сердца и легких, включая врожденный порок сердца (ВПС) и бронхолегочную дисплазию (БЛД). Факторами риска госпитализации являлись мужской пол, малый вес при рождении (< 10 -го перцентиля), наличие домашнего контакта с детьми школьного возраста, посещение учреждений с дневным пребыванием, отказ от грудного вскармливания после 2 мес, воздействие сигаретного дыма, проживание вместе с большим количеством людей и хронологический возраст < 6 мес в момент заражения РСВ [7].

Ретроспективное исследование заболеваемости гриппом и другими острыми респираторными заболеваниями, проведенное на базе 49 исследовательских центров в Российской Федерации с 2009 по 2013 г., показало, что РСВ инфекция являлась наиболее распространенной респираторной инфекцией у детей в возрасте от 0 до 2 лет. Из 10 089 детей с острой респираторной вирусной инфекцией у 31% был обнаружен РСВ. Кроме того, РСВ инфекция являлась основной причиной госпитализации как в течение всего года (вирус обнаружен у 39% госпитализированных пациентов), так и во время сезонной эпидемии гриппа (у 51%) [12].

Госпитализация детей раннего возраста из групп высокого риска требует использования значительных ресурсов здравоохранения и связана с серьезными денежными затратами. Существенная доля детей из групп высокого риска, госпитализированных в связи с РСВ, требует размещения в отделении интенсивной терапии и применения искусственной вентиляции легких. Дополнительные денежные затраты связаны с амбулаторными приемами, последующим наблюдением, а также снижением производительности труда, поскольку родители вынуждены прерывать работу на период ухода за больными детьми [13].

В случае инфицирования количество вариантов лечения ограничено. Профилактика РСВ инфекции путем пассивной иммунизации является основной процедурой, которая может применяться у детей групп высокого риска с целью предотвращения развития тяжелых форм заболевания.

Паливизумаб представляет собой гуманизированные моноклональные антитела (IgG1) к гликопротеину F на

A.I. Chubarova^{1,2}, I.V. Davydova³, I.V. Vinogradova⁴, E.A. Degtiareva^{2,5,6},
E.S. Keshishyan⁷, A.I. Safina⁸, E.V. Nesterenko⁹

¹ Children's' City Clinical Hospital № 13 named after N.F. Filatov, Moscow, Russian Federation

² Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

³ National Scientific and Practical Center of Children Health, Moscow, Russian Federation

⁴ Presidential Perinatal Center, Shchelkovo, Russian Federation

⁵ Pediatric Infectious Clinical Hospital № 6, Moscow, Russian Federation

⁶ RUDN University, Moscow, Russian Federation

⁷ Science Research Clinical Institute of Pediatrics named after U.E. Veltishev, Moscow, Russian Federation

⁸ Kazan State Medical Academy, Kazan, Russian Federation

⁹ City Clinical Perinatal Center, Omsk, Russian Federation

Effectiveness of Palivizumab in Preventing RSV Hospitalization in High-Risk Children: A Prospective Observational Multicenter Study

Background: Palivizumab is indicated for the prevention of serious respiratory syncytial virus (RSV) disease in high-risk infants. **Aims:** The purpose of the study was to assess the real-world effectiveness and safety of palivizumab in children at high risk for serious RSV disease during the 2014–2015 RSV season in the Russian Federation. **Methods:** A prospective, observational, multicentre, cohort study was conducted in a population of infants at high-risk for serious RSV illness: infants born ≤ 35 weeks of gestation and infants ≤ 24 months with bronchopulmonary dysplasia (BDP) or congenital heart disease (CHD), who were administered palivizumab immunoprophylaxis in routine clinical settings. The study was conducted at 16 investigational sites of European Russia and Western Siberia. **Results:** A total of 359 infants were enrolled (180 boys and 179 girls). Of them, 148 (41.2%) infants had BDP, 45 (12.5%) infants had hemodynamically significant CHD, and 166 (46.2%) children of prematurity were at the risk of RSV. The majority of infants (86.9%) received three or more injections during the course of study. Of the 359 participants enrolled, 11 (3.1%; 95% CI 1.5–5.4) patients were hospitalized for lower respiratory tract infection. A RSV diagnostic test was performed in 9 infants, and RSV was detected in one patient giving an overall incidence of RSV hospitalization as 0.3% (95% CI 0.0–1.5). **Conclusions:** This study showed that immunoprophylaxis with palivizumab was associated with a low rate of RSV hospitalization. Overall, therapy with palivizumab was well-tolerated and showed a favourable benefit-risk profile.

Key words: palivizumab, immunoprophylaxis, respiratory syncytial virus, high-risk infants.

(For citation: Chubarova AI, Davydova IV, Vinogradova IV, Degtiareva EA, Keshishyan ES, Safina AI, Nesterenko EV. Effectiveness of Palivizumab in Preventing RSV Hospitalization in High-Risk Children: A Prospective Observational Multicenter Study. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2017;72 (4):282–289. doi: 10.15690/vramn855)

поверхности РСВ [14]. Безопасность и эффективность препарата в качестве средства профилактики тяжелой РСВ инфекции была подтверждена в ряде клинических исследований и наблюдательных программ [15, 16]. В рандомизированных исследованиях с участием недоношенных детей грудного возраста, а также детей с ВПС, БЛД или хроническим заболеванием легких паливизумаб снижал РСВ-ассоциированную госпитализацию на 39–78%, а также демонстрировал благоприятный профиль безопасности и переносимости [17, 18]. Наблюдательные исследования (регистры), проведенные в Дании [19], Германии [20], Франции [21], США [22] и Канаде [23, 24], показали низкую частоту госпитализаций в связи с РСВ инфекцией среди детей раннего возраста из групп высокого риска, которым проводилась иммунопрофилактика паливизумабом.

Мировой опыт иммунопрофилактики тяжелых заболеваний, связанных с РСВ инфекцией, насчитывает более 15 лет. В настоящий момент паливизумаб одобрен для использования более чем в 85 странах мира. В Российской Федерации паливизумаб был одобрен для медицинского применения в феврале 2010 г. Сегодня иммунопрофилактика паливизумабом рекомендована действующими локальными стандартами оказания первичной и специализированной медицинской помощи, а также рядом клинических протоколов, подготовленных и одобренных российскими профессиональными ассоциациями медицинских работников. В частности, о профилактике паливизумабом говорится в Клинических рекомендациях по диагностике и лечению острых респираторных заболеваний (ОРЗ); лечению пневмонии у детей (Союз педиатров России и Ассоциация медицинских обществ по качеству, 2014), а также в Федеральных клинических рекомендациях по иммунопрофилактике респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей (Союз педиатров России, 2015), одобренных Союзом педиатров России и представленных в Министерство здравоохранения Российской Федерации. Кроме того, паливизумаб включен в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения, что позволяет финансировать проведение иммунопрофилактики в рамках региональных программ государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. На сегодняшний день 56 российских регионов имеют опыт проведения иммунопрофилактики РСВ инфекции с применением паливизумаба.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность паливизумаба при применении в повседневной клинической практике у детей групп высокого риска по развитию тяжелой РСВ инфекции в эпидемический сезон 2014/2015 г. в Российской Федерации.

Методы

Дизайн исследования

Проведено многоцентровое проспективное наблюдательное когортное исследование в популяции детей раннего возраста из групп высокого риска развития тяжелой РСВ инфекции, которым в повседневной клинической практике назначалась иммунопрофилактика препаратом паливизумаб. Исследование проводилось в Российской Федерации; планируемый период сбора данных включал эпидемический сезон РСВ инфекции с октября 2014 по апрель 2015 г.

График визитов был составлен с учетом повседневной клинической практики и назначения инъекций па-

ливизумаба лечащим врачом. Протоколом исследования было запланировано проведение 3–5 наблюдательных визитов в течение периода лечения и 1 визит в период последующего наблюдения (примерно через 1 мес от последнего визита в период лечения). Получение согласия на участие в исследовании являлось основанием к сбору исходных данных пациента, включая демографические, анамнез, информацию о течении неонатального периода, а также к сбору подробных сведений о назначении паливизумаба. Другие собираемые исходные характеристики включали данные о течении беременности у матери и семейный анамнез (демографические данные родителей, информация о курении, уровне образования, демографические данные братьев и сестер, условия проживания). На визитах после включения пациента в исследование осуществлялся сбор данных об инъекциях паливизумаба, госпитализации в связи с ИНДП и нежелательных явлениях.

Критерии соответствия

В исследование включали детей раннего возраста из групп высокого риска развития тяжелой РСВ инфекции, которым либо была запланирована иммунопрофилактика паливизумабом, либо выполнена первая инъекция препарата не позднее чем за 60 дней до включения в исследование.

Критерии включения:

- дети с гестационным возрастом при рождении ≤ 35 нед и в возрасте ≤ 6 мес на момент начала эпидемического сезона РСВ инфекции;
- дети в возрасте ≤ 24 мес с установленным диагнозом БЛД (потребность в кислороде в 36 нед скорректированного гестационного возраста);
- дети в возрасте ≤ 24 мес с гемодинамически значимым неоперированным или частично скорректированным ВПС.

Критерии исключения

В исследование не включались дети, соответствующие хотя бы одному из следующих критериев:

- клинически значимый врожденный порок развития помимо ВПС;
- хроническое заболевание легких помимо БЛД;
- любая острая инфекция;
- противопоказания к назначению паливизумаба в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата;
- лечение препаратом, потенциально содержащим нейтрализующие антитела к РСВ, в течение 30 дней до включения в исследование или текущий прием такого препарата (например, гипериммуноглобулина против РСВ, поликлонального внутривенного иммуноглобулина, гипериммуноглобулина против цитомегаловируса, гипериммуноглобулина против ветряной оспы);
- пациенты, ранее участвовавшие в данном исследовании.

Условия проведения

Исследовательские центры выбирались в различных географических регионах и на основе следующих критериев: национальные или региональные центры/больницы, специализирующиеся в педиатрии и неонатологии и осуществляющие медицинское обслуживание детей раннего возраста, соответствующие критериям отбора в исследование, а также выполняющие в повседневной практике лабораторные диагностические тесты на РСВ инфекцию у детей с ИНДП.

Работа была проведена на базе 16 исследовательских центров, расположенных в 9 городах России — Москве,

Оренбурге, Казани, Калининграде, Омске, Иркутске, Челябинске, Чебоксарах, Мытищах.

Продолжительность исследования

Пациенты включались в исследование в период с 22 октября 2014 г. по 20 февраля 2015 г.

Описание медицинского вмешательства

Иммунопрофилактика паливизумабом назначалась всем участникам исследования их лечащим врачом в соответствии с повседневной клинической практикой и локальной инструкцией по медицинскому применению, согласно которой рекомендуется выполнять 5 внутримышечных инъекций препарата в разовой дозе 15 мг/кг с интервалом 1 мес, при этом первую инъекцию следует проводить перед началом сезонного подъема заболеваемости. Предполагалось, что участникам исследования будет выполнено от 3 до 5 инъекций паливизумаба с интервалом 1 мес и отклонением от схемы назначения не более чем ± 10 дней.

Исходы исследования

Основной исход исследования

Доля детей раннего возраста, госпитализированных в связи с ИНДП и имеющих положительный результат теста на РСВ инфекцию, или умерших по причине РСВ инфекции, подтвержденной результатами аутопсии или данными истории заболевания и вирусологическими исследованиями.

Дополнительные исходы исследования

Продолжительность госпитализации и пребывания в отделении интенсивной терапии (ОИТ); доля пациентов, поступивших в ОИТ; доля пациентов, получавших дополнительный кислород или искусственную вентиляцию легких (для данных пациентов также оценивалась продолжительность пребывания в ОИТ и искусственной вентиляции легких); частота сопутствующих заболеваний в период госпитализации; соблюдение режима терапии паливизумабом.

Методы регистрации исходов

Сбор данных проводился путем опроса родителей или опекунов/законных представителей ребенка и анализа первичной документации в исследовательском центре. К первичной документации относились оригиналы документов, включающие медицинские карты, истории болезни, данные/сведения о лабораторных обследованиях или оценочные анкеты, аптечные записи, сделанные при выдаче препарата, и т.д.

Этическая экспертиза

Данное исследование было одобрено центральным Независимым междисциплинарным Комитетом по этической экспертизе клинических исследований. Перед включением пациентов в исследование от их родителей или законных представителей было получено информированное согласие на сбор данных.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Обоснование размера выборки было основано на данных, опубликованных исследовательской группой IMtract-RSV, а также исходя из предположения, что доля госпитализированных детей раннего возраста с положительным результатом на РСВ инфекцию составит около 4,8% [17]. Размер выборки — 323 пациента — позволял достичь 2,5%

точности оценки с помощью точного (Клоппер–Пирсон) двустороннего 95% доверительного интервала (ДИ) для одной доли. Учитывая возможное досрочное выбывание ~10% пациентов, всего в исследование было запланировано включить 359 участников.

Методы статистического анализа данных

Статистический анализ проводился с использованием программного пакета SAS (версия 9.3). Данное исследование является наблюдательным, поэтому для анализа использовались методы описательной статистики. Демографические данные и исходные характеристики, а также основной исход (критерий) исследования анализировались в популяции безопасности (Safety analysis set), включавшей всех пациентов, для которых было получено подписанное информированное согласие и по которым были получены какие-либо данные. Исследование вторичных критериев оценки проводилось для полного анализа (Full analysis set) в популяции, которая включала пациентов с подписанным информированным согласием, госпитализированных по поводу ИНДП с положительным результатом лабораторного диагностического теста на РСВ. В данной популяции для анализа учитывались только госпитализации, произошедшие в ходе терапии согласно установленной схеме лечения (отсутствие более чем 10-дневных отклонений в проведении иммунопрофилактики). Для оцениваемых долей рассчитывались точные двухсторонние 95% ДИ по методу Клоппера–Пирсона.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Соответствовали критериям отбора и были включены в исследование 359 детей раннего возраста с высоким риском развития тяжелой РСВ инфекции, из них 148 (41,2%) имели БЛД, 45 (12,5%) — гемодинамически значимый ВПС, 166 (46,2%) детей относились к группе высокого риска по причине недоношенности. Медиана хронологического возраста детей составляла 2,0 (диапазон от 0 до 21) месяца. В основном дети были европеоидной расы (93,6%), соотношение полов было практически равным (180 мальчиков и 179 девочек).

Включенные в исследование дети были рождены на 22–40-й нед гестации (средний гестационный возраст 29,4 нед), среднее значение веса при рождении составило 1,29 кг. Использование вспомогательных репродуктивных технологий было зарегистрировано в 11,1% случаев, многоплодные роды — в 21,7%. Более половины детей (55,7%) родились путем внепланового кесарева сечения, остальные дети — после естественных родов (22,3%), планового кесарева сечения (15,6%) и влагалищной родоразрешающей операции (6,4%). Аспирация мекония наблюдалась в 2,2% случаев. Большинство детей нуждались во вспомогательной вентиляции легких (95,8%) и назначении сурфактанта (73,8%). Только 130/359 (36,2%) детей находились на грудном вскармливании. Согласно данным о течении беременности, у большинства матерей наблюдался гестоз или угроза невынашивания беременности (у 55,4 и 71,6% соответственно), 42,3% женщин имели инфекционное заболевание во время беременности.

Чаще всего дети проживали в доме с двумя взрослыми (68,8% семей). Почти у половины семей (46,0%) были другие дети в возрасте до 18 лет, в большинстве случаев — старше 3 лет (39,2% семей). У большинства семей были хорошие условия проживания: 1–2 отдельные спальные комнаты имелись в 72,7% случаев, а 3 и более — в 22,2%.

Шерстистые домашние животные были в 40,4% семей. Почти у половины детей (45,1%) отмечался хотя бы один курящий член семьи, но только у 9,2% детей матери курили во время беременности.

Анализ данных исследования показал, что 206 (57,4%) детей досрочно прекратили иммунопрофилактику и участие в исследовании¹. Причины досрочного прекращения участия включали отзыв согласия (2/206; 1,0%), смерть (4/206; 1,9%), недоступность для последующего наблюдения (15/206; 7,3%), а также другие причины, среди которых самой распространенной было отсутствие препарата (185/206; 89,8%). Ни для одного из пациентов участие в исследовании не было прекращено по причине нежелательного явления.

Иммунопрофилактика

Всем участникам исследования была введена как минимум 1 доза паливизумаба. Большинство пациентов (86,9%) в период эпидемического сезона РСВ инфекции получили 3 и более инъекции препарата: 115/359 (32,0%) детей — 3 инъекции, 97/359 (27,0%) — 4 инъекции, 99/359 (27,6%) — 5 инъекций, 1/359 (0,3%) ребенку было выполнено 6 инъекций. У 299/359 (83,3%) детей три и более инъекции препарата были назначены в соответствии с установленной схемой профилактики, без пропуска или задержки введения.

Основные результаты исследования

Из 359 детей, включенных в исследование, были госпитализированы по причине развития инфекции нижних дыхательных путей 11 (3,1%, 95% ДИ 1,5–5,4) человек, из них 1 пациент был госпитализирован дважды: таким образом, всего за период исследования было зарегистрировано 12 случаев госпитализации. Диагностические тесты на РСВ были проведены у 9 детей: 8 тестов выполнены с использованием экспресс-анализа на антиген РСВ, 1 тест — иммунохроматографическим методом.

Положительный результат на РСВ инфекцию был зарегистрирован у 1 пациента (анализ был выполнен иммунохроматографическим экспресс-тестом). Таким образом, доля госпитализированных детей с подтвержденной РСВ инфекцией составила 0,3% (95% ДИ 0,0–1,5). Данным пациентом являлся мальчик с БЛД, родившийся преждевременно — на 27-й нед беременности, возраст ребенка на момент включения в исследование составлял 2 мес (исследовательский центр в Челябинске). Иммунопрофилактика данному пациенту проводилась с декабря 2014 г.: ребенок получил 3 инъекции паливизумаба, при этом последняя доза была введена за 15 дней до госпитализации. Общая продолжительность госпитализации составила 46 дней, 35 из которых пациент провел в отделении интенсивной терапии; дополнительный кислород подавался в течение 30 дней. Искусственная вентиляция легких данному ребенку не проводилась. После лечения пневмония, вызванная РСВ инфекцией, разрешилась.

Нежелательные явления

В ходе исследования нежелательные явления наблюдались у 19/359 (5,3%) детей; всего в период от начала

иммунопрофилактики был зарегистрирован 41 случай побочных эффектов. Наиболее часто регистрировались нежелательные явления из группы инфекционных и паразитарных заболеваний (17 пациентов; 4,7%), среди которых преобладали вирусная инфекция дыхательных путей (у 7), пневмония и бронхит (5 пациентов в каждой нозологии), ринит (у 3), бронхиальная пневмония, острый отит, острый пиелонефрит и вирусная инфекция (2 пациента в каждой нозологии). Второй по распространенности группой нежелательных явлений были нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения (4 пациента; 1,1%), включая 2 случая бронхолегочной дисплазии. У 3 (0,8%) пациентов отмечались нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и у такого же числа детей — нарушения со стороны нервной системы.

Серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 17/359 (4,7%) пациентов; всего указанным критериям соответствовало 31 нежелательное явление из 41, наблюдавшегося за весь период исследования. Наиболее частыми серьезными нежелательными явлениями были вирусная инфекция дыхательных путей (6 пациентов; 1,7%), пневмония и бронхит (5 пациентов, 1,4% в каждой из двух нозологий). Четверо (1,1%) пациентов умерли во время исследования: у двух из них была зарегистрирована пневмония, у одного — острый панкреонекроз, у другого — гипоксически-ишемическая энцефалопатия. Ни один из летальных исходов не был связан с РСВ инфекцией.

Девять случаев побочных эффектов были расценены как связанные с применением паливизумаба, из них 8 отнесены к серьезным нежелательным явлениям (все перечисленные за исключением апноэ). Всего связанные с препаратом нежелательные явления были зарегистрированы в 3/359 (0,8%) случаях: у 1 пациента наблюдались пневмония и бронхит, у 1 — вирусная инфекция дыхательных путей, БЛД, кашель, одышка, снижение аппетита и летаргия, у 1 — апноэ. Ни одно из нежелательных явлений, связанных с применением препарата, не привело к летальному исходу.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

На фоне профилактического назначения паливизумаба детям раннего возраста из групп высокого риска по развитию тяжелой инфекции наблюдалась низкая частота госпитализаций с подтвержденным диагнозом РСВ инфекции. Препарат продемонстрировал благоприятный профиль безопасности и хорошую переносимость.

Обсуждение основного результата исследования

Целью данного исследования являлась оценка влияния иммунопрофилактики паливизумабом на частоту госпитализаций и смертность в связи с РСВ-ассоциированной ИНДП, продолжительность госпитализации и пребывания в отделении ОИТ, потребность в дополнительном кислороде и искусственной вентиляции легких, развитие сопутствующих заболеваний, а также изучение приверженности рекомендуемой схеме назначения препарата в реальной клинической практике. Исследование проводилось в период эпидемического сезона РСВ с октября 2014 г. по февраль 2015 г. в исследовательских центрах, расположенных в европейской части России и Западной Сибири. Из 359 детей раннего возраста, включенных в исследование, большинство получали иммунопрофилакти-

¹ Согласно инструкции к применению препарата и Федеральным клиническим рекомендациям по ведению данной категории пациентов, в течение эпидемического сезона респираторной синцитиальной вирусной инфекции необходимо введение от 3 до 5 инъекций паливизумаба. Одной из причин невыполнения полного курса иммунизации была проблема с лекарственным обеспечением.

ку паливизумабом в связи с недоношенностью (46,3%) или бронхолегочной дисплазией (41,2%), меньшая доля детей (12,5%) — в связи с гемодинамически значимым ВПС.

Данное исследование в повседневной клинической практике продемонстрировало низкую приверженность рекомендуемой схеме профилактического назначения паливизумаба. Более чем для половины пациентов (206/359; 57,4%) иммунопрофилактика паливизумабом была досрочно прекращена в связи с тем, что указанное в протоколе исследования минимальное количество доз, равное 3, было истолковано как требуемое общее количество доз. У 80/359 (22,3%) детей как минимум одна инъекция паливизумаба была выполнена с нарушением графика введения (пропуск введения или задержка более чем 10 дней). Вместе с тем большинство пациентов (86,9%) в течение эпидемического сезона РСВ инфекции получили три или более инъекции препарата.

В целом, по причине развития ИНДП за период исследования были госпитализированы 11 детей (3,1%; 95% ДИ 1,5–5,4). Из 9 выполненных лабораторных анализов на РСВ положительный результат был зарегистрирован у 1 пациента, и, соответственно, частота госпитализаций в связи с подтвержденной РСВ инфекцией составила 0,3% (1/359), что ниже, чем в исследовании Impact-RSV (4,8%) [17] и публикации T. Feltes и соавт. (5,3%) [18]. Вместе с тем результаты исследования были сопоставимы с данными, полученными в рамках других клинических исследований. Так, частота РСВ-ассоциированной госпитализации варьировала от 0 до 5,3% в рандомизированных исследованиях и от 0 до 7,6% в проспективных несравнительных исследованиях и наблюдательных программах (регистрах) [16]. Кроме того, недавний обзор эффективности и безопасности паливизумаба по результатам трех клинических исследований, выполненных в российских исследовательских центрах во время эпидемических сезонов РСВ 2005–2010 гг., показал, что среди 176 пациентов, включенных в число участников, не было зарегистрировано ни одного случая госпитализации в связи с РСВ инфекцией [25].

Единственным пациентом, госпитализированным в связи с подтвержденной РСВ инфекцией, был преждевременно рожденный мальчик с бронхолегочной дисплазией, которому было выполнено 3 инъекции паливизумаба. Продолжительность госпитализации данного пациента составила 46 дней, 35 из которых он провел в ОИТ. Искусственная вентиляция легких для пациента не применялась, а дополнительный кислород подавался в течение 30 дней. Наблюдательный характер данного исследования не позволяет провести сравнительный анализ, однако в ранее выполненных исследованиях была показана тенденция к сокращению сроков госпитализации и снижению потребности в дополнительном кислороде, а также необходимости пребывания в ОИТ и/или искусственной вентиляции легких у пациентов, получавших паливизумаб, по сравнению с пациентами, которым назначали плацебо.

В целом иммунопрофилактика паливизумабом хорошо переносилась участниками исследования. Всего в ходе исследования нежелательные явления были зарегистрированы в 19/359 (5,3%) случаях; не отмечалось нежелательных явлений, превышающих по частоте 5%. Наиболее распространенными нежелательными явлениями были вирусная инфекция дыхательных путей, пневмония, бронхит и ринит. Эти данные схожи с результатами по безопасности, полученными в рамках других исследований паливизумаба. В ходе исследования

не наблюдалось нежелательных явлений, приводящих к преждевременному прекращению иммунопрофилактики препаратом. Из 41 зарегистрированного нежелательного явления 33 были признаны серьезными, из них 8 — связанными с применением изучаемого препарата. В период исследования зарегистрированы 4 летальных исхода, ни один из которых не был связан с применением препарата или РСВ инфекцией. Доля детей, у которых, по мнению исследователя, нежелательные явления были связаны с применением паливизумаба, составила 0,8% (3 ребенка), что ниже, чем по итогам базовых зарубежных рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследований (11% в исследовании Impact-RSV [17] и 7,2% в исследовании T. Feltes и соавт. [18]).

Ограничения исследования

Следует отметить, что данное исследование имеет ряд ограничений. Так, приблизительно у 57% детей наблюдалось досрочное прекращение иммунопрофилактики паливизумабом. В то же время примерно 87% из них получили три или более инъекции и около 84% не имели прерываний или более чем 10-дневных задержек в назначении препарата. Учитывая, что протоколом исследования рекомендовалось выполнение как минимум трех инъекций паливизумаба, предполагается, что вышеописанный фактор не оказал существенного влияния на результаты исследования. Однако стоит отметить, что ретроспективные исследования показали более высокий риск РСВ-ассоциированной госпитализации среди детей с частичным соблюдением рекомендуемой схемы иммунопрофилактики паливизумабом по сравнению с детьми, которые получили полный курс препарата [26, 27]. В связи с тем, что данное исследование являлось наблюдательным и не включало группу контроля, не представлялось возможным провести сравнительный анализ эффективности препарата. Вместе с тем в рандомизированных клинических исследованиях было показано, что частота РСВ-ассоциированной госпитализации при назначении плацебо составляла от 4,7 до 10,6%, что значительно выше значения 0,3%, полученного для паливизумаба в представленной работе. Другим ограничением были особенности лабораторно-диагностического обследования в ходе исследования. Только у 9 из 11 госпитализированных детей были выполнены диагностические тесты на РСВ инфекцию. Наиболее распространенным методом анализа являлся экспресс-тест на антигены РСВ, чувствительность которого оценивается как умеренная. Кроме того, применение паливизумаба может влиять на результаты диагностических иммунологических тестов на РСВ, таких как тесты, основанные на определении антигена. Два данных фактора могли стать причиной получения ложноотрицательных результатов. Поскольку данное исследование являлось наблюдательным, процедуры забора образцов и проведения анализа на РСВ не были стандартизированы. В результате значения, полученные в рамках представленной работы, могут быть заниженными по сравнению с реальной частотой госпитализации в связи с РСВ инфекцией.

Заключение

Данное наблюдательное проспективное исследование с участием детей групп высокого риска развития тяжелой РСВ инфекции (грудные дети в возрасте ≤ 6 мес, рожденные на ≤ 35 -й нед беременности, и дети раннего

возраста ≤ 24 мес с БЛД или ВПС) продемонстрировало низкую частоту РСВ-ассоциированной госпитализации (1/359; 0,3%) при иммунопрофилактике паливизумабом. Терапия препаратом хорошо переносилась и имела благоприятный профиль польза/риск, однако отмечалась низкая приверженность рекомендуемой схеме профилактического назначения паливизумаба. Необходимы дальнейшие проспективные исследования с целью оценки эффективности препарата в повседневной клинической практике у детей групп высокого риска с другими медицинскими состояниями.

Источник финансирования

Дизайн, проведение и финансовая поддержка исследования обеспечивались компанией AbbVie Inc. Компания AbbVie Inc. участвовала в интерпретации данных, их проверке и одобрении данной статьи.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

- Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child.* 1986;140(6):543–546. doi: 10.1001/archpedi.1986.02140200053026.
- Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *New Engl J Med.* 2001;344(25):1917–1928. doi: 10.1056/NEJM200106213442507.
- Yanney M, Vyas H. The treatment of bronchiolitis. *Arch Dis Child.* 2008;93(9):793–798. doi: 10.1136/adc.2007.128736.
- Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA.* 2003;289(2):179–186. doi: 10.1001/jama.289.2.179.
- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380(9859):2095–2128. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0.
- Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2010;375(9725):1545–1555. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60206-1.
- Tatochenko V, Uchaikin V, Gorelov A, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus in children ≤ 2 years of age hospitalized with lower respiratory tract infections in the Russian Federation: a prospective, multicenter study. *Clin Epidemiol.* 2010;2:221–227. doi: 10.2147/CLEP.S12279.
- Law BJ, Carbonell-Estrany X, Simoes EA. An update on respiratory syncytial virus epidemiology: a developed country perspective. *Respir Med.* 2002;96(Suppl B):S1–S7. doi: 10.1053/rmed.2002.1294.
- Simoes EA. Respiratory syncytial virus infection. *Lancet.* 1999;354(9181):847–852. doi: 10.1016/S0140-6736(99)80040-3.
- Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero J; IRIS Study Group. Case-control study of the risk factors linked to respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in premature infants born at a gestational age of 33–35 weeks in Spain. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(9):815–820. doi: 10.1097/01.inf.0000136869.21397.6b.
- Law BJ, Langley JM, Allen U, et al. The Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada study of predictors of hospitalization for respiratory syncytial virus infection for infants born at 33 through 35 completed weeks of gestation. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(9):806–814.
- Цыбалова Л.М., Смородинцева Е.А., Карпова Л.С., и др. Значение РС-вирусной инфекции в эпидемиологии и этиологии ОРВИ у детей младшего возраста // *Лечащий врач.* — 2015. — №4 — С. 56. [Cybalova LM, Smorodintseva EA, Karpova LS, et al. The role of RSV disease in the epidemiology and etiology of acute respiratory viral infections in young children. *Practitioner.* 2015;(4):56. (In Russ.)]
- Kamal-Bahl S, Doshi J, Campbell J. Economic analyses of respiratory syncytial virus immunoprophylaxis in high-risk infants: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156(10):1034–1041. doi: 10.1001/archpedi.156.10.1034.
- Johnson S, Oliver C, Prince GA, et al. Development of a humanized monoclonal antibody (MEDI-493) with potent in vitro and in vivo activity against respiratory syncytial virus. *J Infect Dis.* 1997;176(5):1215–1224. doi: 10.1086/514115.
- Checchia PA, Nalysnyk L, Fernandes AW, et al. Mortality and morbidity among infants at high risk for severe respiratory syncytial virus infection receiving prophylaxis with palivizumab: a systematic literature review and meta-analysis. *Pediatr Crit Care Med.* 2011;12(5):580–588. doi: 10.1097/PCC.0b013e3182070990.
- Wegzyn C, Toh LK, Notario G, et al. Safety and effectiveness of palivizumab in children at high risk of serious disease due to respiratory syncytial virus infection: a systematic review. *Infect Dis Ther.* 2014;3(2):133–158. doi: 10.1007/s40121-014-0046-6.
- The IMPact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics.* 1998;102(3 Pt 1):531–537. doi: 10.1542/peds.102.3.531.
- Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr.* 2003;143(4):532–540. doi: 10.1067/S0022-3476(03)00454-2.
- Pedersen O, Herskind AM, Kamper J, et al. Rehospitalization for respiratory syncytial virus infection in infants with extremely low gestational age or birthweight in Denmark. *Acta Paediatr.* 2003;92(2):240–242. doi: 10.1111/j.1651-2227.2003.tb00533.x.
- Simon A, Ammann RA, Wilkesmann A, et al. Respiratory syncytial virus infection in 406 hospitalized premature infants: results from a prospective German multicentre database. *Eur J Pediatr.* 2007;166(12):1273–1283. doi: 10.1007/s00431-007-0426-y.
- Lacaze-Masmonteil T, Roze JC, Fauroux B. Incidence of respiratory syncytial virus-related hospitalizations in high-risk children: follow-up of a national cohort of infants treated with Palivizumab as RSV prophylaxis. *Pediatr Pulmonol.* 2002;34(3):181–188. doi: 10.1002/ppul.10175.
- Frogel M, Nerwen C, Cohen A, et al. Prevention of hospitalization due to respiratory syncytial virus: results from the Palivizumab Outcomes Registry. *J Perinatol.* 2008;28(7):511–517. doi: 10.1038/jp.2008.28.
- Oh PI, Lanctôt KL, Yoon A, et al. Palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus in Canada: utilization and outcomes. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21(6):512–518. doi: 10.1097/00006454-200206000-00007.
- Mitchell I, Paes B, Li A, Lanctot KL; CARESS investigators. CARESS: the Canadian registry of palivizumab. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(8):651–655. doi: 10.1097/INF.0b013e31821146f7.
- Намазова-Баранова Л.С., Турти Т.В., Кешишян Е.С., и др. Безопасность и эффективность применения паливизумаба у детей с высоким риском тяжелой респираторно-синцитиальной вирусной инфекции в Российской Федерации // *Фарматека.* — 2016. — №1 — С. 43–50. [Namazova-Baranova LS, Turti TV, Keshishyan ES, et al. Safety and efficacy of use of palivi-

- zumab in children with high risk of severe respiratory syncytial viral infection in the Russian Federation. *Farmateka*. 2016;(1):43–50. (In Russ.)
26. Krilov LR, Masaquel AS, Weiner LB, et al. Partial palivizumab prophylaxis and increased risk of hospitalization due to respiratory syncytial in a Medicaid population: a retrospective cohort analysis. *BMC Pediatr*. 2014;14:261. doi: 10.1186/1471-2431-14-261.
27. Stewart DL, Ryan KJ, Seare JG, et al. Association of RSV-related hospitalization and non-compliance with palivizumab among commercially insured infants: a retrospective claim analysis. *BMC Infect Dis*. 2013;13:334. doi: 10.1186/1471-2334-13-334.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Чубарова Антонина Игоревна, доктор медицинских наук, профессор, главный врач ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 13 им Н.Ф. Филатова» Департамента здравоохранения г. Москвы, профессор Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова
Адрес: 103001, Москва, ул. Садовая-Кудринская, д. 15, **тел.:** +7 (499) 254-52-92, **e-mail:** ach-12@yandex.ru,
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8831-6242>

Давыдова Ирина Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением восстановительного лечения детей раннего возраста с перинатальной патологией ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, **тел.:** +7 (499) 134-01-67, **e-mail:** davydova@nczd.ru,
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7780-6737>

Виноградова Ирина Валерьевна, доктор медицинских наук, профессор, главный врач Президентского перинатального центра
Адрес: 141112, Московская область, Шелково, ул. Парковая, д. 6, **e-mail:** vinir1@rambler.ru
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5985-3898>

Десятьрёва Елена Александровна, доктор медицинских наук, профессор, главный врач Детской инфекционной клинической больницы № 6 ДЗМ, профессор кафедры педиатрии Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, заведующая кафедрой детской кардиологии ФПК МР, профессор кафедры педиатрии медицинского института РУДН
Адрес: 125438, Москва, 3-й Лихачевский пер., д. 2Б, **тел.:** +7 (499) 153-41-04, **e-mail:** dib6@yandex.ru,
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4865-732X>

Кешишян Елена Соломоновна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель Центра коррекции развития детей раннего возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева
Адрес: 125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2, **тел.:** +7 (495) 487-52-05, **e-mail:** ekeshishian@list.ru,
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6268-7782>

Сафина Асия Ильдусовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии Казанской государственной медицинской академии
Адрес: 420034, Казань, ул. Муштари, д. 11, **тел.:** +7 (843) 562-52-66, **e-mail:** safina_asia@mail.ru,
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3261-1143>

Нестеренко Элина Викторовна, заместитель главного врача по педиатрической помощи Городского клинического перинатального центра
Адрес: 644007, Омск, ул. Красных Зорь, д. 54 В, **тел.:** +7 (812) 36-37-46, **e-mail:** nesterenkoelina@mail.ru